والاسبوع الخامس فارما

Dr Ahmed Abdelrahman

CNS

video 4 till minute 31

(classification of non selective COX inhibitors

- pharmacokinetics of salicylates)



VISIT…

LANZAROTE

Caliente.com

نبدأ موضوعنا النهاردة الي هو مجموعة ال Antipyretic analgecics
- احنا قلنا المرة الي فاتت مقدمة اعتقد انها هتسهل الموضوع شوية
- المجموعة دي اسمها Antipyretic analgecics لانها بتعمل حاجتين بتسكن الألم وفي نفس الوقت بتعمل reduction of the high body temperature to normal.
- ليها اكتر من اسم بيسموها في كتب الفارما Non-narcotic كشان مبتعملش narcosis لا بتنيم ولا بتسطل ولا بتعمل حاجة زي ال Morphine
- و بيسموها Non-opiod، ملهاش علاقة بالأفيون وال Morphine والحاجات دي.
- الاسم ال more common هو ال NSAIDs لانها بتشتغل ك anti inflammatory و معهاش steroids، كل فكرة المجموعة دي في الميكانيزم انها .... باقية الأدوية أكل مجموعة.
- لما نيجي نتكلم عن ال classification احنا بنقسمها على حسب ال selectivity
- يعني ؟- انا عندي ٣ أنواع من ال COX enzymes، المجموعة كلها بتشتغل By inhibition of COX
فعندي مجموعة منهم اسمها nonselective COX inhibitor اظن واضح من الاسم انهم بيعملوا inhibition N $COX_{1,2,3}$.
- ناس بيقولي ايه الميزة الي فيهم وايه العيب ؟؟
في ميزة إن انا منعت $COX_{2,3}$ فاشتغلت ك antipyretic analgecics و anti inflammatory بس لما فقلت COX1 الي هو ال physiological أو الباشا عملت مشاكل منعت تكوين ال prostaglandin بتوع المعدة فوقعت العيان في احتمال ulcer ومنعت تكوين ال vasodilator prostaglandin of the kidney فوقعته في مشكلة renal ischemia
- المجموعة دي فيها اساس كيميائية كتير أوي مش هنحفظ هنحفظ بس اساس الادوية
* في مجموعة تانية اسمها selective COX 2 inhibitor، لو بصيت عليهم في الكتاب هتلاقي مكتوب عليهم بالخط مكلومتين، هما بيشتغلوا selective على ال COX_2 يعني هيعملوا ايه يعني هو ميعملوش ايه؟؛ هيشتغلوا ك anti inflammatory و analgecics و antipyretic، مقفلوش COX1 يبقى معملوش peptic ulcer ولا renal ischemia

- الكلام الى أنا بقوله ده عمليا مش صح كلمة مبلوش دي مش صح لأن مفيش عندنا absolute selectivity، لو اديتهم لفترات طويلة و زودت في الجرعات بيقفلوا ال COX1 لكن still احتمال ال ulcer and renal impairment is much less than non selective

- في عندنا ٣ أساسي نعرفهم دوا اسمه celecoxib ودوا اسمه Rofecoxib ودوا اسمه Meloxicam

- ال Meloxicam بيقولوا عليه partially selective يعني ايه يعني بيقفل COX_2 more than COX_1

- لكن ال celecoxib وال Rofecoxib ← are selective COX_2 inhibitors
ويسموهم على فكرة في الكتب ال coxib group المقطع الى في الآخر ده عشان هم selective COX_2 inhibitors

- بعد ظهور الأدوية الجديدة دي الناس كلها بتستعملها في علاج ال inflammation وال pain وال fever ظهر تقرير فجأة، إن فجأة كده باحتمالات إن يحصل Coronary thrombosis من الأدوية دي عالي جدا اعتبارات معانا فعلا شوية وحتى بعض الادوية بطلوا بينتجوها خالص يعني ال Rofecoxib ده تقريبا اتسحب من معظم الدول لأن القوا ان ليه high incidence عامله احصائية الناس الى بياخد والادوية دي حصل عندهم Coronary thrombosis ودخلوا في Myocardial infarction وطبعا مش عارفين السبب بس صوالقو كده طلع كده ان ليهم report high incidence of Coronary thrombosis

- بيعني دي المجموعة الى بنسميها COX_2 inhibitors مش هنتكلم فيها تاني ان شاء الله
- المجموعة الى اسمها selective COX_3 inhibitor فيها دوا واحد مهم أوي اسمه ال paracetamol وخلي بالك هو ليه اسم علمي تاني اسمه ~~Acetamophen~~ Acetaminophen
طبعا هو تجاريا ليه اسامي كتير البنادول والبارامول وكل ده.

- الدوا ده بيشتغل على COX_3 مين يقولي بقى عمل ايه وميعملش ايه؟!
هو ال COX_3 ده موجود في ال Brain لما بيشتغل بيطلع prostaglandin طبيعي pain وبيعمل fever يبقى ال Acetaminophen هيعمل العكس هيشتغل كـ analgesic و antipyretic و fullstop.
يعني مفيش حاجة تانية تقال لا ليه علاقة بالمعدة وال kidney وال platelet ولا peripheral اي حاجة خالص

No
Date

- ميزة ولا عيب إن هو بيشتغل بس central ؟؟
- لو بتكلم على علاج fever و pain يبقى حلو أوي مش هيعمل أي مشكلة تقريبًا لكن لما اتكلم عن inflammation لو عايز اعمل anti platelet action الدوا ده مينفعنيش .
- يبقى ده بالنسبة للمقدمة بتاعتنا هنشرحه إن شاء الله بالتفصيل .
- نرجع نبقى نشوف تقسيمه المجموعة الى بيسموها non selective cox inhibitors مش عايز يبقى اتجاوز حدوزي واقولك متحفظش الأسامي الكيميائية إنت كده كده مش هنشرف تحفظها فمش ضروري .
- أول مجموعة في ال group دي اسمها ال salicylates أو اسمها فيها كذا اسم هنشوفهم إن شاء الله دلوقت بس salicylic acid derivatives طبعًا اشهرهم ال aspirin واسمه الكيميائي acetyl salicylic acid .
وال aspirin هو الوحيد اللي بيعمل irreversible inhibition اشمعنى ؟! عشان ال acetyl هي الى بتمسك في ال enzyme وتبوظه خالص يبقى ده مختلف عن الباقيين كلهم بس هو nonselective .
- في مجموعة تانية سموها ال pyrazolone مكتوب في الكتاب دوا اسمه Azapropazone مش مهم خالص بالنسبة لنا لكن الاشهر بالنسبة لنا الحقيقة في المجموعة دي دوا اسمه phenylbutazone يمكن تكون سمعتا عنه هو من الأدوية الى دايمًا تريح الأدوية التانية .
- المجموعة التالتة اسمها propionic acid derivatives مش مهم الكيميا بس هي فيها أدوية مهمة أوي دوا اسمه Ibuprofen ودوا اسمه Ketoprofen ودوا اسمه Naproxen تحفظها عشان ال MCQ بس على فكرة ليهم اسامي تجارية مشهورة أنا مش عايزك تحفظها بس عشان تبقى اتعلمت حاجة ، تروح البيت كده تلاقي حاجة اسمها profen مثلًا هو ده ال Ibuprofen ، الى بيجيب ادوية من بره هتلاقي دوا اسمه advil ده هو الاسم التجاري بتاع ال Ibuprofen ، ال Ketoprofen ده مشهور أوي الاسم التجاري بتاعه ده الى اسمه ال Ketofen
- المجموعة الى بعد كده مجموعة اسمها ال Fenamates او ال Fenamic acid derivatives فيها دوا مشهور أوي اسمه Flufenamic acid

- في مجموعة اسمها Indol derivatives فيها دوايين بس مشهورين دوا اسمه دوا اسمه ال Indomethacin ودوا اسمه ال sulindac
ال sulindac ده prodrug ميهمناش مش هنشرح فيه كتير
- ال Indomethacin ليه استعمال مهم أوي في علاج ال patent ductus arteriosus
لما نوصله ان شاء الله هنفتكره
- في مجموعة تانية اسمها phenyl-Acetic acid derivatives ودي بيسموها الحقيقة مجموعة الفولتارين فيها مجموعة اسمها ال Diclofenac ده تجاريا ليه اسمين مشهورين أوي الفولتارين والكتافلام
- آخر مجموعة اسمها ال oxicams اشهر دواء فيهم اسمه piroxicam وفي دوا اسمه ال Tenoxicam وفي أدوية كتير أوي
في المذاكرة كلهم زي بعض كلهم NSAID كلهم nonselective وعشان الامتحان هنذاكر ال aspirin بالتفصيل
- نرجع في مجموعة ال Aspirin
- المجموعة دي على بعضها اسمها salicylates
- ال source بتاعها زي كل الأدوية بتاعتنا دي synthetic
- النقطة التانية الكيميا انا قلتلكوا المرة اللي فاتت في ال introduction ان كل الأدوية دي ماعدا استثناءات بسيطة كلها acidic
- يبقى على ال salicylate دول مشتقات من حمض اسمه salicylic acid
- السؤال بقى يا ترى استعمل ال salicylic acid كمسكن وخافض للحرارة و anti inflammatory ؟؟
مستحيل لأن ال salicylic acid is extremely irritant on GIT for لو اتاخد منه ذرة في معدتك فعشان كده لا يستخدم أبدا salicylic acid مفيش أبدا أقراص systemic use
مستعمله ان شاء الله موضعيا بنحط على الجلد وهنقول على استعماله لوقت
- في دوا شبهه كده اسمه Methyl-salicylate برضو very irritant
مينفعش systemic
- اما بالنسبة الأقراص اللي بتتبلع عشان اعالج pain و fever و inflammation ؟؟ بنستخدم دوا اشهر من ناس Acetyl salicylic acid
اللي هو ال aspirin

GH

- كنا دوا اسمه sodium salicylate فاكرين في العملي بتاع الفارما يمكن أول سكشن كان بيتكلم عن شكل الدوا وكان بيقولي ان في انواع من ال Tablets وكان من ضمنها حاجة اسمها enteric coated
- كان مقصود بيها ايه ؟؟ غلاف محطوط على الدوا عشان) في احتمال من اتنين يا إما احمي المعدة من الدوا عشان الدوا irritant وده الي بيحصل مع ال sodium salicylate يا إما احمي الدوا من ال HCl في ادوية بتتكسر في الحمض وفاكرين يمكن قريب ال proton pump inhibitor كنت بعلمهم enteric coat عشان احميهم من الحمض.
- هنسمع ان شاء الله في اخر الحصة النهارده عن حاجة اسمها ال Salicylamide هنسمع عن دوا اسمه Diflunisal هنسمع عن دوا اسمه ال Benorylate كلهم مشتقات من ال salicylic acid بس ينفع يادو systemic
- سؤال بقى هل هم non irritant ؟؟
هم much less irritant لكن still بيعملوا irritation in GIT
ودايما الشكوى منهم حموضة و حرقان
- ده بالنسبة للجزء بتاع الكيميا تعالى بقى لل Kinetic وهنتكلم فيه عن ADME كالعادة
- كان عندنا دوا كان اسمه ال Morphin ال Kinetics بتاعته كانت ايه بسرعة كده ؟؟
ال oral بس ليه low oral bioavailability فبياخد IM ، SC ، IV والذات في ال shock
- بيعدي ال BBB وبيعدي ال placenta وبيعمل مشكلتين لما يدي في الحوامل
عمل Addiction وفي الولادة بيعمل neonatal asphyxia
- ال fate بتاعه كان Conjugation with glucuronic acid
بيدي مركبين Morphin 3 ملوش قيمة ، Morphin 6 بيكون more active وكان في جزء صغير بينزل unchanged في ال urine
، saliva ، stomach ، Bile ، milk
- تعالى بقى نبص على ال aspirin أولى مجموعة ال salicylate in general كده .

- They are well absorbed orally
و مش هتتفاجئ لما أقولك جزء منهم بيمتص في ال stomach
مع إن ال stomach is not a site for drug absorption
بس عشان المعده acidic والدوا acidic فهيبقى unionized فيبقى lipid soluble
- هل كل الدوا هيمتص من المعده؟ لأ طبعاً!! عشان مفيش vascularity
عالية مفيش surface area كبيرة و حاجة مهمة ال contact time
الدوا مش بيقعد فترة كافية في المعدة.
- لكن الجزء بتاع ال duodenum ده فعلاً أكبر جزء من ال aspirin
بيمتص منه
- اشمعنى ؟؟ ال pH مهياش alkaline لسة والـ Blood supply
عالي و ال surface area كبيرة فمعظم ال aspirin بيمتص
كدة ! فلو ركزت كويس الجملة اللي فاتت لما قلنا لو وصلنا لتحت from upper intestine
كده لل ileum وده ال pH بتاعته highly alkaline يبقى معظم
الدوا يبقى ionized فيمتصش يفضل قاعد محبوس اللي احنا سميناها ion trapping
- هتلاقي كتاب الفسيولوجي إن ال absorption — Better from the stomach
But more from the intestine
- تعالى نيجي على ال distribution وملكش دعوة بالأمراض شوية
بس عشان الموضوع يبقى ماشي systematic.
- احنا عندنا ٣ نقط ، احنا رايحين ال BBB ، placenta و plasma proteins
- ال BBB ده موضوع منها كل ال CNS drugs هتعدي
- ال placenta مثلاً بالك عشان تعرف ال aspirin لو اتاخد
في أول ٣ شهور يعمل مشكلة ولو اتاخد قبل الولادة كدة في الأواخر
يعمل ٣ مشاكل
- لو اتاخد في اول ٣ شهور يعمل teratogenicity وهنسمع ان شاء الله إن
ال aspirin يعمل Cardiac septal defect تبقى ال atria
او ال ventricles فاتحة على بعض يعمل يبقى cyanosis ومشاكل بعد الولادة

No
Date

- اما ال ايه بقى مشاكله لو اتاخد before labour ايه رأيك في ال fetus هيحصله ايه ، مفيش خلاص مشكلة ال Teratogenicity
انا كان فيه حاجة كده مربين ال pulmonary وبين ال aorta
كان اسمه ductus arteriosus وبين الى كان مخليه patent ؟؟
ال prostaglandin بالذات الى جاية من ال placenta بتاعة الأم
- انا اديت NSAID هلت ايه ؟ هثبط ال prostaglandin ، وقفتها
هلت ايه في ال ductus ده ؟ هلت premature closure
- لو اتقفل ال ductus ده في ال uterus في ال intrauterine life
يحصل مشكلة اسمها pulmonary hypertension pulmonary hypertension
يبقى الطفل عنده مشكلة كبيرة في ال lung وال heart نتيجة
الضغط العالي عشان انت قفلت الوصلة بين ال pulmonary وال aorta
يبقى دي مشكلة نمرة واحد لو اتاخد in late pregnancy
- المشكلة نمرة اتنين :- هو ايه الحاجة الحلوة الى بتخلي ال uterus
يـ contract كده وقت الولادة ؟؟ ال prostaglandin دي بيعمل
oxytocin-like ، oxytocic action ، لما ادي aspirin هيمنع
ال prostaglandin يحصل ايه في ال uterus ؟ relaxation
بيسموها ايه ؟ ! Tocolytic
- طب ايه رأيك في الولادة بقى ؟؟ هتبقى سهلة ولا هتبقى متعسرة شوية
يحصل delayed labour يعني قبل الولادة وال uterus مش عايز
ينقبض لأن الأم اخدت حاجة منعت ال formation of prostaglandin
المشكلة التالتة :- بيحصل دايمًا بعد الولادة نزيف ، ال aspirin
في ال blood بيزود احتمالات ال bleeding هتزود اوي احتمالية
ال postpartum hemorrhage ، تلاقي دكاترة النسا الشاطرين يوقفوا
ال aspirin ده قبل الولادة بشوية
- يبقى دوا بيتشطى الجزء بتاع ال distribution
- ال metabolism أو ال fate :- في كتب بيكتب كده ارقام
تقريبية شوية بتقول 75% of aspirin is metabolized by the liver
25% منه بيترلي في ال urine ← unchanged
يعني تلات ارباعه ~~...~~ يعتمد على ال liver

No
Date

- بيحصل ايه بقى في ال Liver ؟؟
ال aspirin لما يعدي على ال liver معظمه بيحصله Conjugation
بيتحط عليه مادة اسمها glucuronic acid و بيتحط عليه مادة مهمة
اسمها glycine و بيحول ال aspirin لمادة ملهاش قيمة اسمها
Salicyluric acid تنزل في ال urin
- خلي بالك بقى جزء بسيط أوي من ال aspirin في ال liver بيحصله
oxidation مش Conjugation و بيدي مادة اسمها Gentisic acid
و بقال انها is an active metabolite يعني ليها قدرة شوية انه يعالج
ال pain و fever وكده.
- افتكر بس دلوقت ال Gentisic acid ده عشان معمولك عليه كلام شوية
لأنه بيعمل تيب قطير اوي في بعض الناس.
- يبقى أدي ال main fate لل aspirin
قبل ما نوصل لل drug interaction الحاجة الجاية عايز ندي فكرة عن 2 drug interaction
- نمرة واحد : هيتزحلو الأدوية التانية من على ال plasma proteins
و هيزيح دايما الأدوية المستضعفة الي هي ال warfarin أو ال
oral anticoagulant و ال oral hypoglycemics
- ال drug interaction التاني : الدواء بيتكسر في ال liver بال
hepatic microsomal enzymes يبقى لو اديت معاه inducer هيتكسر بسرعة
لو اديت معاه inhibitor مش هيتكسر
- طب تعالى بقى للجزء الي باقي لنا في ال aspirin الي بينزل في ال urine
unchanged ده مهم ليه بقى ؟! ده الي اقدر اتحكم في كمية نزوله
في ال urine ده الي اقدر ازوده أو أقلله
. اعملها ازاي ؟؟ أغير ال pH بتاع ال urine
- لو انا عندي تسمم بالاسبرين و عايز ازود ال rate of renal excretion
اخلي ال urine ← alkaline ب sodium bicarbonate
- لو مش بقى محتاج عايز احتفظ بال Aspirin عايز اعلي ال level
بتاعه في ال plasma فاخلي ال urine ← more acidic
بحاجة مثلا زي ال Vit C أو ال Ammonium Chloride

GH

- آخر حاجة مكتوبة عندك في الكتاب في ال Kinetics ، سيبك من $T\frac{1}{2}$ متحفظش أرقام ، بس آخر معلومة مكتوبة للأسف معتمدة على ال جيتال ودي يمكن اصعب حتة في الجيتال
- حاجة اسمها zero order kinetics و first order kinetics مش هشرحها دلوقت طبعًا لأنها هتضيع الحصة كلها.
- بس انا عايز اقولك ان في طريقتين للتخلص من الدوا ، في طريقة اسمها first order دي معناها إنك انت بتكسر percent من الدوا كل وحدة زمن ثابتة نفترض انك بتكسر 10 % من الجرعة الموجودة في جسمك كل ساعة.
- ال zero order معناها انك بتكسر amount او بيسموها number of moles بتكسر عدد جزيئات معينة كل ساعة.
- هي في الجرعات الصغيرة مش فارقة معانا أوي مش كده يعني لو قالك انا اخدت جرعة 100 ml والدوا ده بيتكسر منه 10% يبقى بيتكسر منه كل ساعة قد ايه؟ يبقى بتكسر 10 ml ، والدوا ال zero order اخدت 100 ml بيتكسر منه في الساعة 10 ml يبقى في الجرعة الصغيرة مش بايين فرق هنا 10 وهنا 10
- تعالى بقى ادي جرعات كبيرة يعني إدي 1000 ml ، في الأولاني هيتكسر أد ايه وفي التاني أد ايه ؟؟
في الأولاني بتاع ال first order هيتكسر 10% يعني 100ml لكن في التاني 10 ml ثابتة
- افتكر بس الفكرة في ال first order بتبقى proportion وفي ال zero بتبقى number او amount of drug
- طب هو ليه بيحصل حكاية ال zero order دي للدوا أو يحصله saturation او ميتكسرش غير الكمية معينة اللي هي مثلا 10 ml ؟؟
لأن ال enzymes المسؤلة عن تكسيره are saturable
- يعني مثلًا ده aspirin بيكسر ال enzyme ده يقدر يكسرلك 1 mole لو اخدت 10 mole هيكسر ، اتنين هيكسرو ، تلاتة وهكذا لحد ما توصل لل 10.

- بعد كدة بقى الى بيحصل بقى لما اخد 20 mole عملية ال metabolism بتبطأ بقى عقبال ما اكسر ال 10 المتشالين على ال enzyme وابدأ أكسر ال 10 الى وراهم.
- بقى مين الى احتمال يعمل تسمم اكتر ال first وال zero ؟؟
ال zero
- ال Aspirin مكتوب عليه ايه بقى؟؟
انه فى الجرعة الصغيرة follows first order Kinetics
وفى الجرعة الكبيرة follows zero order Kinetics
. ده يعرف يفسرهالى ؟ عشان بيحصل saturation لل enzymes
لما ديت جرعة اقل من كفاءة ال enzyme كل مادى هيكسر لكن لو وصلت لـ saturation of the enzyme هنا انا انك متضطر لما جزء من ال enzyme يفضى فيكسر
- كل الادوية Are first order ,
ماعدا ③ ال Aspirin وال phenytoin بتاع علاج الصرع وال arrhythmia ودول مش مهم بالنسبة لنا الى هو الكحول الناس الى هى بتشرب خمرة دول التلات أدوية الى بيخضعوا لقانون ال zero order،
بس بأعلى جرعة !! تلاقى ال large dose ال Aspirin كل ما أزود يزيد ال determination بتاعه لغاية مايوصل لحاجة زى platoue كده عشان هنا بيبقى حصل saturation .